



**Rycina 1A.** Prawa tętnica wieńcowa (RCA, *right coronary artery*) odchodząca z lewej zatoki wieńcowej o przebiegu śród tętniczym między aortą (Ao) a pniem płucnym (PA, *pulmonary artery*). Rekonstrukcja trójwymiarowa; **B.** Widoczny zwężony początkowy odcinek prawej tętnicy wieńcowej modelujący pień płucny (gwiazdka). Rekonstrukcja strzałkowa MPR. Dzięki uprzejmości dr. n. med. Cezarego Kęпки z Instytutu Kardiologii w Warszawie

**Piśmiennictwo**

1. Angelini P, Velasco J.A., Flamm S. Coronary anomalies. Incidence, pathophysiology, and clinical relevance. *Circulation* 2002; 105: 2449–2454.
2. Kim S.Y., Seo J.B., Do K.H. i wsp. Coronary artery anomalies: classification and ECG-gated multidetector row CT findings with angiographic correlation. *Radiographics* 2006; 26: 317–334.
3. Angelini P, Flamm S.D. Newer concepts for imaging anomalous aortic origin of the coronary arteries in adults. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2007; 69: 942–954.
4. Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N.M. i wsp. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2915–2957.
5. Hendel R.C., Patel M.R., Kramer C.M. i wsp. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 1475–1497.
6. Opolski M.P., Pregowski J., Kepka C. i wsp. Zastosowanie dwuzródłowej tomografii komputerowej w obrazowaniu anomalii tętnic wieńcowych. *Post. Kardiol. Interw.* 2008; 4: 133–145.

## KOSZYK II. PYTANIE 35

### Farmakoterapia w zapobieganiu nagłej śmierci sercowej

**Ilek. Andrzej Cacko**

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

**Wstęp**

Zgon z jakiegokolwiek przyczyny i zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej to tak zwane twarde punkty końcowe obserwacji (*hard endpoint*), których redukcja najlepiej świadczy o skuteczności ocenianej interwencji. Wyniki badań klinicznych wskazują, że zastosowanie wybranych leków w wyselekcjonowanych grupach pacjentów, szczególnie wśród chorych o podwyższonym ryzyku zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, skutkuje redukcją ryzyka wystąpienia nagłej śmierci sercowej (SCD, *sudden cardiac death*).

Obecnie mamy wiarygodne dowody na skuteczność farmakoterapii w redukcji ryzyka zgonu między innymi wśród pacjentów z chorobą wieńcową, po ostrym zespole wieńcowym, z niewydolnością serca oraz tachyarytmiami komorowymi. Najczęstszym mechanizmem SCD są tachyarytmie komorowe, dlatego duże nadzieje na redukcję śmiertelności wiązano z lekami przeciwyrytmicznymi. Niestety, w przypadku leków przeciwyrytmicznych oczekiwania te nie znalazły potwierdzenia. Natomiast redukcję śmiertelności wykazano dla innych grup leków, co

znalazło swoje odzwierciedlenie w aktualnych zaleceniach postępowania. Poniżej przedstawiono grupy leków, dla których wykazano korzystny wpływ na śmiertelność w wybranych populacjach.

### Beta-adrenolityki

Duże badania kliniczne z randomizacją potwierdziły redukcję ryzyka zgonu u chorych z niewydolnością serca z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory po włączeniu leczenia beta-adrenolitykiem.

W wieloośrodkowym badaniu CIBIS II, do którego włączono ponad 2600 chorych z ciężką niewydolnością serca (klasa Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego [NYHA, *New York Heart Association*] III lub IV) i istotnym upośledzeniem funkcji skurczowej lewej komory (frakcja wyrzutowa [*ejection fraction*], EF  $\leq 35\%$ ) w grupie leczonej inhibitorem konwertazy angiotensyny, porównywano bisoprolol (w dawce początkowej 1,25 mg/d. zwiększanej do dawki maksymalnej 10 mg/d.) i placebo [1]. Badanie przerwano przedwcześnie, gdy wykazano istotną korzyść ze stosowania bisoprololu, który znamienne redukował ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (11,8% w grupie leczonej bisoprololem *v.* 17,3% w grupie przyjmującej placebo, ryzyko względne [*relative risk*], RR 0,66;  $p < 0,0001$ ). W grupie bisoprololu również istotnie rzadziej dochodziło do SCD (odpowiednio 3,6% *v.* 6,3%, RR 0,56;  $p = 0,001$ ).

Równie korzystne dla beta-adrenolityków były wyniki badania MERIT-HF, w którym porównywano metoprolol CR/XL w stopniowo zwiększanej dawce i placebo w populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca w klasach II–IV według NYHA i z EF  $\leq 40\%$  [2]. Do próby włączono około 4000

badanych. Ostatecznie badanie przerwano przedwcześnie, ponieważ po roku obserwacji śmiertelność w grupie metoprololu CR/XL była o 1/3 mniejsza niż w grupie placebo (7,2%/osoborok *v.* 11%/osoborok; RR 0,66;  $p < 0,01$ ). W grupie metoprololu CR/XL obserwowano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia nagłego zgonu (RR 0,59;  $p = 0,0002$ ).

Z kolei w badaniu COPERNICUS ponad 2200 chorych z ciężką niewydolnością serca i EF poniżej 25% poddano randomizacji do terapii karwedilem lub przyjmowania placebo [3]. W blisko rocznej obserwacji wykazano istotnie mniejsze ryzyko SCD w grupie leczonej karwedilem (3,9%) niż w grupie przyjmującej placebo (6,1%;  $p = 0,016$ ).

Na podstawie dostępnych danych z literatury eksperci Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) zalecają włączenie beta-adrenolityku jako jednego z pierwszych leków (w skojarzeniu z inhibitorem konwertazy angiotensyny [ACE, *angiotensin-converting enzyme*] lub sartanem, jeżeli inhibitory ACE nie są tolerowane) u wszystkich chorych z objawową niewydolnością serca i EF  $\leq 40\%$  w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca i przedwczesnego zgonu (klasa zaleceń I, poziom dowodów A; tab. 1) [4]. Eksperci zaznaczają konieczność stopniowego zwiększania dawki beta-adrenolityku do dawki docelowej dla danego preparatu. Beta-adrenolityki są szczególnie korzystne u chorych z objawową niewydolnością serca i towarzyszącym przetrwałym/utrwalonym migotaniem przedsionków, stabilną dławicą piersiową lub po ostrym zespole wieńcowym (I A).

Beta-adrenolityki są również zalecane w prewencji SCD u chorych z zespołem długiego QT (I B), z czę-

**Tabela 1. Wskazania do zastosowania inhibitora ACE i beta-adrenolityku u pacjentów z objawową niewydolnością serca z upośledzoną funkcją skurczową (II–IV klasa wg *New York Heart Association*) na podstawie zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (źródło [4])**

Wskazanie	Klasa zaleceń i poziom dowodów
Leczenie inhibitorem ACE jest zalecane w połączeniu z beta-adrenolitykiem w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca i przedwczesnego zgonu	I A
Leczenie beta-adrenolitykiem jest zalecane w połączeniu z inhibitorem ACE (lub sartanem w przypadku nietolerancji inhibitorów ACE) w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca i przedwczesnego zgonu	I A
MRA jest zalecany jako uzupełnienie terapii inhibitorem ACE (lub sartanem w przypadku nietolerancji inhibitora ACE) i beta-adrenolitykiem u objawowych pacjentów w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca i przedwczesnego zgonu	I A

MRA (*mineralocorticoid receptor antagonist*) — antagonist receptoru mineralokortykoidowego; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny

stoskurczem komorowym zależnym od katecholamin objawowym (I C) i rozpoznany na podstawie badań genetycznych (IIa C) oraz wybranych chorych z idyopatycznym częstoskurczem komorowym (I c) [5].

### **Inhibitory konwertazy angiotensyny/sartany**

Inhibitory konwertazy angiotensyny to obok beta-adrenolityków grupa leków z podobnymi dowodami na redukcję ryzyka zgonu wśród chorych z przewlekłą niewydolnością serca.

Szczególnie ważne są wyniki dwóch badań: badania CONSENSUS i badania SOLVD, w których porównywano enalapril *v.* placebo. W badaniu CONSENSUS (osoby z niewydolnością serca w klasie IV wg NYHA) obserwowano 27-procentową względną i 14,6-procentową bezwzględną redukcję ryzyka zgonu w grupie enalaprilu [6]. W badaniu SOLVD (głównie osoby z niewydolnością serca w klasie II–III wg NYHA) względna i bezwzględna redukcja śmiertelności całkowitej w grupie enalaprilu wynosiły 16% i 4,5% [7].

Rekomendacje ESC zalecają włączenie inhibitora ACE jako leczenia pierwszego wyboru (łącznie z beta-adrenolitykiem) u wszystkich chorych z niewydolnością serca i  $EF \leq 40\%$  w celu redukcji ryzyka zgonu i hospitalizacji (I A) [4]. W obecnych zaleceniach sartany pozostają alternatywą dla inhibitorów ACE w przypadku nietolerancji tych ostatnich (I A), natomiast nie zaleca się rutynowego łączenia obu grup leków. Wydaje się, że istotnie większą korzyść można uzyskać z połączenia inhibitora ACE i antagonisty receptora mineralokortykoidów. Natomiast połączenie sartanu i inhibitora ACE można zastosować w przypadku nietolerancji antagonistów receptora mineralokortykoidów.

Inhibitory konwertazy angiotensyny zajmują szczególnie ważne miejsce w terapii chorych po ostrym zespole wieńcowym. W badaniu SAVE kaptopril lub placebo włączono w 3.–16. dniu po zawale serca u ponad 2200 chorych z  $EF \leq 40\%$ , uzyskując blisko 20-procentową względną redukcję ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i z przyczyny sercowo-naczyniowej w grupie leczonej kaptoprilem [8]. Aktualne rekomendacje postępowania w ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST zalecają włączenie inhibitora ACE u chorych z  $EF \leq 40\%$ , niewydolnością serca, cukrzycą lub nadciśnieniem tętniczym (IA) [9]. W przypadku zawału serca z uniesieniem odcinka ST inhibitor ACE powinien zostać

włączony do leczenia w ciągu 24 godzin u wszystkich chorych bez przeciwwskazań (IIa A), szczególnie u chorych z objawami niewydolności serca, dysfunkcją skurczową lewej komory, cukrzycą lub zawałem ściany przedniej serca (I A) [10]. Sartany są zalecane u chorych nietolerujących inhibitorów ACE (I B).

### **Antagoniści receptora mineralokortykoidów**

Antagoniści receptora mineralokortykoidów istotnie poprawiają rokowanie chorych z przewlekłą niewydolnością serca. Spironolakton porównano z placebo w badaniu RALES w grupie ponad 1600 chorych z ciężką niewydolnością serca i  $EF \leq 35\%$  [11]. W dwuletniej obserwacji terapia spironolaktonem skutkowała względną redukcją ryzyka zgonu o 30% i bezwzględną redukcją ryzyka zgonu o 11%. Eplerenon oceniano w badaniu EMPHASIS-HF, do którego włączono ponad 2700 chorych z objawową niewydolnością serca i  $EF \leq 30\%$  [12]. W grupie eplerenonu w blisko dwuletniej obserwacji odnotowano 24-procentową redukcję ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i z przyczyny sercowo-naczyniowej.

Rekomendacje ESC postępowania w niewydolności serca zalecają stosowanie antagonistów receptora mineralokortykoidów u wszystkich chorych z objawową niewydolnością serca i  $EF \leq 35\%$  mimo leczenia inhibitorem ACE i beta-adrenolitykiem w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca i zgonu (I A) [4]. Rekomendacje postępowania w ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST zalecają włączenie antagonisty aldosteronu, najlepiej eplerenonu, u chorych z  $EF \leq 35\%$ , cukrzycą lub objawową niewydolnością serca bez istotnej dysfunkcji nerek lub hiperkaliemii (I A) [9]. Bardzo podobne zalecenie klasy I z siłą dowodu B odnajdujemy w rekomendacjach postępowania w zawale serca z uniesieniem odcinka ST [10].

### **Statyny**

Statyny to przykład grupy leków o niezwykle rozbudowanym wachlarzu działań plejotropowych. W licznych próbach klinicznych potwierdzono redukcję ryzyka zgonu w wyniku wczesnego włączenia statyny po ostrym zespole wieńcowym, przy tym korzyść z terapii jest tym większa, im intensywniejsze było leczenie hipolipemizujące. Wraz z intensyfikacją leczenia statyną zmniejsza się między innymi ryzyko zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej. Ponadto

pojedyncze, małe obserwacje wskazują na możliwość przeciwoarytmicznego działania statyn jeszcze przed ujawnieniem się efektu hipolipemizującego. Kilka badań z randomizacją do wszczepienia kardiowertera-defibrylatora (ICD, *implantable cardioverter defibrillator*) wskazywało w analizie *post hoc*, że nawet w tej grupie chorych lepsze rokowanie odnośnie do SCD i ryzyka wyładowania (wystąpienia arytmii wymagającej aktywacji urządzenia) miały osoby z wszczepionym ICD otrzymujące statyny niż te nieotrzymujące leków z tej grupy.

Według rekomendacji ESC intensywna terapia statyną jest zalecana u wszystkich chorych po ostrym zespole wieńcowym bez przeciwwskazań do ich stosowania niezależnie od wyjściowych wartości lipidogramu (I A) [9, 10]. Dla chorych po ostrym zespole wieńcowym docelowe stężenia lipoprotein o małej gęstości wynosi poniżej 70 mg/dl. Zaleca się kontrole lipidogramu po 4–6 tygodniach od ostrego zespołu wieńcowego w celu oszacowania skuteczności leczenia hipolipemizującego. Obecny stan wiedzy sugeruje wybór atorwastatyny w dawce 80 mg jako leku o najlepiej udokumentowanych korzyściach w tej grupie chorych. W przypadku nieuzyskania docelowych wartości lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) do statyny należy dołączyć inny lek hipolipemizujący — preferowany ezetimib. W zaleceniach dotyczących prewencji chorób układu krążenia eksperci ESC przytaczają wyniki metaanalizy, według których każdorazowa redukcja stężenia cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) o 1 mmol/l (ok. 40 mg/dl) skutkuje zmniejszeniem o średnio 20–25% ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej lub zawału serca niezakończonym zgonem [13].

### Leki przeciwplatekcyjne

Kolejną grupą leków, która ma znaczenie w farmakologicznej prewencji SCD, są leki przeciwplatekcyjne. Redukują śmiertelność sercowo-naczyniową, szczególnie w populacji pacjentów po ostrym zespole wieńcowym.

Rekomendacje ESC zalecają przewlekłe stosowanie kwasu acetylosalicylowego u wszystkich chorych po ostrym zespole wieńcowym bez przeciwwskazań do leku lub kłopidogrelu w przypadku nietolerancji kwasu acetylosalicylowego (I B) [9, 10].

W rekomendacjach ESC postępowania w zawale serca z uniesieniem odcinka ST odnajdujemy wyraźne zalecenie podwójnej terapii przeciwplatekowej przez 12 miesięcy u wszystkich chorych (I C u chorych leczonych angioplastyką z implantacją stentu; IIa C u chorych, którym nie implantowano stentu do tętnic wieńcowych) [10]. Przy tym minimalny czas trwania podwójnej terapii przeciwplatekowej określono na miesiąc u pacjentów ze wszczepionym stentem metalowym (I C) i 6 miesięcy u pacjentów ze wszczepionym stentem uwalniającym lek (IIb B). W badaniu ATLAS ACS 2 dołączenie małych dawek riwaroksabanu (2 × 2,5 mg/d.) do podwójnej terapii przeciwplatekowej po ostrym zespole wieńcowym również istotnie zmniejszało ryzyko zgonów z dowolnej przyczyny i zgonów sercowo-naczyniowych w dwuletniej obserwacji.

### Inne leki o potencjalnym wpływie na nagły zgon sercowy

W badaniu GISSI-Prevenzione kwasy omega-3 w wystandaryzowanym preparacie Omacor<sup>®</sup> zmniejszyły istotnie statystycznie ryzyko SCD u chorych po zawale serca. Nowsze badania z kwasami omega-3, przeprowadzane w populacjach bardziej optymalnie leczonych, nie potwierdzają jednak aż tak istotnych przeciwoarytmicznych właściwości tych związków.

### Piśmiennictwo

1. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
2. Hjalmarson A., Goldstein S., Fagerberg B. i wsp. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1295–1302.
3. Packer M., Fowler M.B., Roecker E.B. i wsp. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106: 2194–2199.
4. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. i wsp. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) / Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2129–2200.
5. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A. i wsp. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur. Heart J.* 2015; 36: 2793–2867.

6. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1429–1435.
7. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 293–302.
8. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. i wsp. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 669–677.
9. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. i wsp. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016; 37: 267–315.
10. Steg P.G., James S.K., Atar D. i wsp. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2569–2619.
11. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. i wsp. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 709–717.
12. Zannad F., McMurray J.J., Krum H. i wsp. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 11–21.
13. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B., Emberson J., Blackwell L. i wsp. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581–590.

## KOSZYK I. PYTANIE 10

# Echokardiografia obciążeniowa — rodzaje, wskazania diagnostyczne, zasady przeprowadzenia badania

**dr n. med. Renata Głowczyńska**

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

### Rodzaje echokardiografii obciążeniowej [1]:

- echokardiografia wysiłkowa (protokół analogiczny jak w klasycznym elektrokardiograficznym teście wysiłkowym na cykloergometrze);
- echokardiografia z obciążeniem farmakologicznym:
  - dobutaminą (małą i dużą dawką),
  - dipirydamolem;
  - echokardiografia obciążeniowa ze stymulacją:

- przezprzelykową (badanie pólwinwazyjne),
- z wykorzystaniem własnego układu stymulującego pacjenta (konieczna stymulacja przedsiolkowa).

Echokardiografia ma znaczenie zarówno diagnostyczne, jak i rokownicze [2].

**Wskazania do echokardiografii obciążeniowej** obejmują kilka grup pacjentów [3, 4] (*patrz także* tab. 1):

**Tabela 1. Wskazania do echokardiografii obciążeniowej**

Pacjenci z podejrzeniem lub rozpoznaniem choroby wieńcowej	Pacjenci z wadami zastawkowymi	Pacjenci z kardiomiopatią przerostową
Diagnostyka w kierunku choroby wieńcowej	Niskogradientowa stenoz aortalna	Diagnostyka w kierunku indukowanego LVOTO i indukowanej wysiłkiem niedomykalności zastawki mitralnej
Ocena żywotności mięśnia sercowego	Bezobjawowa ciasna stenoz aortalna	Ustalenie zaleceń dotyczących trybu życia oraz decyzji terapeutycznych
Ocena hemodynamicznej istotności zwężenia	Niedokrwienna niedomykalność mitralna	
Stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego	Stenoz aortalna	

LVOTO (*left ventricular outflow tract obstruction*) — zwężenie drogi odpływu lewej komory